
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.006+616.1

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-179-183

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАРДИООНКОЛОГ (ЧАСТЬ II)

*Владимир Геннадьевич Беспалов¹, Дмитрий Анатольевич Киракозов²,
Олег Владимирович Илюхин³✉*

¹Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15, Волгоград, Россия

^{2,3}Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

¹egypt632@gmail.com

²kirakozov@mail.ru

³sim_ilyukhin@mail.ru✉

Аннотация. Во второй части обзора следует продолжение анализа современных литературных данных, демонстрирующих патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений химио- и лучевой терапии у онкологических больных.

Ключевые слова: кардиоонкология, противоопухолевая терапия, химиотерапия, лучевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые осложнения

Original article

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF CHEMIO- AND RADIATION THERAPY IN CANCER PATIENTS: WHAT A CARDIO-ONCOLOGIST SHOULD KNOW (PART II)

Vladimir G. Bespalov¹, Dmitry A. Kirakozov², Oleg V. Ilyukhin³✉

¹Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

^{2,3}Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

¹egypt632@gmail.com

²kirakozov@mail.ru

³sim_ilyukhin@mail.ru✉

Abstract. In the second part of the review, the analysis of modern literature data demonstrating the pathophysiological mechanisms of the development of cardiovascular complications of chemo- and radiation therapy in oncological patients should be continued.

Keywords: cardio-oncology, anticancer therapy, chemotherapy, radiation therapy, cardiotoxicity, cardiovascular complications

Ингибиторы EGFR. В исследовании JJ. Monsuez et al., 2010 [1] наблюдалось увеличение частоты ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ)

у пациентов, получавших эрлотиниб с гемцитабином, по сравнению с монотерапией гемцитабином. Об увеличении частоты ИМ при комбинированной терапии

© Беспалов В.Г., Киракозов Д.А., Илюхин О.В., 2022

эрлотинибом с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином также сообщает и А.М. Sendegowicz et al., 2007 [2]. В своем наблюдении J. Herrmann et al., 2016 [3] отмечают, что ИМ, цереброваскулярные события и тромбоз глубоких вен наблюдались у 2, 3 и 4 % пациентов соответственно, при совместном использовании эрлотиниба и гемцитабина. Ангиотензин-2 посредством G-опосредствованных сигнальных путей ведет к трансактивации EGF-рецепторов, что тесно связано с пролиферационными путями и вазотоксичностью [3]. Точные механизмы сосудистой токсичности данной группы препаратов еще до конца не изучены.

Моноклональные антитела. Бевацизумаб – человеческие IgG1 моноклональные антитела, которые связываются с VEGF, ингибируют его активность и пролонгируют время опухолевой прогрессии посредством опухолевого голодания. Его использованием связано с сосудистыми неблагоприятными эффектами, включая АГ, тромбозы, гематотоксичность и тромбоцитопению [4]. Частота кардиотоксичности, связанной с бевацизумабом, варьировала в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы от 1,7 до 4 % [5]. В исследовании FAERS как монотерапия, так и комбинация бевацизумаба с доксорубицином или циклофосфамидом имели более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6]. Согласно I. Karelakis и соавт. (2017) [7], добавление бевацизумаба к общепринятой химиотерапии при лечении метастатического рака молочной железы или толстого кишечника увеличивало частоту сердечно-сосудистых событий, главным образом за счет ИМ (14,81 %) и тромбоэмболических событий (17,86 %) [7]. J. Chen и соавт. (2017) [8] сообщают о кардиотоксических эффектах бевацизумаб-содержащей терапии у 62-летней женщины в виде артериальной гипертензии 3-й степени, легочной артериальной гипертензии (АГ), трикуспидальной регургитации ЛЖ-дисфункции и эксудативного перикардита.

Существуют убедительные доказательства, что бевацизумаб связан с увеличением риска артериальных тромбозов [9]. Так, в метаанализе А.К. Alahmari и соавт. (2016) [10] с участием 13 185 пациентов отмечается значительное увеличение рисков венозных и артериальных тромбоэмболических событий. J. Dong и соавт. (2019) [4] сообщают, что тромбозы чаще возникали у пациентов, получавших комбинированное лечение бевацизумабом с иринотеканом, по сравнению с контрольной группой (ОР 3,23; 95% ДИ 1,47–7,12). Однако в условиях реальной клинической практики связь между бевацизумабом и венозной тромбоэмболией изучена недостаточно.

В исследовании I. Yu и соавт. (2016) [11], в котором участвовали 499 пациентов, у 81 пациента развивались 93 случая венозной тромбоэмболии, у 9 пациентов наблюдали более одного тромбоэмболического события. Другим сосудистым эффектом, характерным для бевацизумаба, является АГ [4]. В исследовании Н. Такака и соавт. (2018) [12] частота АГ составляла 17,9 %. В работе К.А. Morris и соавт. (2017) [13], с медианой наблюдения 32,7 мес., у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа, получавших терапию бевацизумабом, наблюдалась АГ 2–3-й степени в 24 %. J.J. Monsuez и соавт. (2010) [1] наблюдали увеличение уровней АД у 50 % пациентов, принимавших бевацизумаб. Метаанализ О. Abdel-Rahman и соавт. (2016) [14] продемонстрировал, что использование рамуцирумаба ассоциировано с увеличением риска АГ на 183 % ($p < 0,0001$) и кровотечения на 98 % ($p < 0,0001$).

Блокада сигнальных путей сосудистого эндотелиального фактора роста, посредством секвестрации свободного VEGF или ингибирования тирозинкиназ, активируемых с помощью VEGF, ведет к снижению NO и простагландина-I 2 (PG-I 2) в стенках артериол и других резистентных сосудов, что вызывает вазоконстрикцию, почечную тромботическую микроангиопатию и увеличивает сосудистое сопротивление с тенденцией к гипертензии, а также гибель сосудистого эндотелия [8, 15, 16]. Апоптоз сосудистого эндотелия ведет к выбросу прокоагулянтных фосфолипидов с поверхности клеточной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, что может способствовать развитию тромбоза [16]. Кроме того, системное ингибирование VEGF способствует нарушению эндотелиального гомеостаза и ускоряет атерогенез, но без усиления уязвимости атеросклеротической бляшки [17].

Anti-EGFR антитела сетуксимаб и панитумумаб, эффективные при колоректальном раке, также связаны с увеличением риска тромботических событий [18, 19]. В метаанализе М. Miroddi и соавт. (2016) [20] онкологические пациенты, получавшие режимы, содержащие anti-EGFR антитела, в 1,5 раза чаще испытывали венозную или легочную тромбоэмболию [19]. Патогенез тромботических событий, ассоциированных с anti-EGFR MoAbs, остается до конца не изученным. Anti-EGFR MoAbs могут пролонгировать обнажение эндотелиальных структур, возникающее вследствие использования других противоопухолевых препаратов, что способствует активации тромбоцитов, лейкоцитарной адгезии, оксидативному стрессу, коагуляции, воспалению и, в итоге, тромбообразованию [20].

Гормональная терапия. Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ИБЗ замечено при андрогендепривационной терапии (АДТ),

являющейся основой при терапии рака простаты. Среди АДТ часто назначаются агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), такие как лейпролид, гозерелин, трипторелин, и антиандрогены: флутамид, бикалутамид. В исследовании N.L. Keating и соавт. (2006) [21] с участием 73 000 пациентов с раком простаты, которые получали агонисты гонадотропин рилизинг-гормона, описано увеличение риска ИБС на 16 %, ИМ на 11 %. При ретроспективном анализе C.S. Saigal и соавт. (2007) [22], включавшем 22 816 пациентов с раком простаты, выживших спустя год после постановки диагноза, у группы, получавшей АДТ, наблюдался рост частоты ИБС за пятилетний период наблюдения по сравнению с контрольной на 20 %.

В метаанализе С. Bosco и соавт. (2015) [23] описывается увеличение риска ИМ и нефатального ССЗ на 38 %, риска инсульта на 51 % при использовании аГнРГ. Схожие результаты отмечались в других наблюдательных исследованиях. Назначение АДТ приводит к метаболическим изменениям, способствуя развитию гиперинсулиемии, гиперхолестеринемии, увеличению веса, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию системного атеросклероза и ИБС, а также увеличиваются риски артериального и венозного тромбозов [24].

Использование ингибиторов ароматазы (ИА) – анастрозола, летроззола, экземестана – при лечении рака молочной железы ассоциировано с увеличением риска ИБС в более чем 4 раза. Каждый год терапии ИА увеличивает риск ССС на 28 %. Это может быть связано с прогрессированием гиперхолестеринемии, а также снижением синтеза эстрогенов, что ведет к снижению синтеза оксид азота и развитию эндотелиальной дисфункции [25].

Лучевая терапия. Около половины онкологических пациентов подвергаются лучевой терапии (ЛТ) [26]. Радиация повреждает не только раковые клетки, но и здоровые, оказывая негативные эффекты на сосуды всех калибров в области воздействия (включая коронарные при торакальной ЛТ). Радиационное излучение вызывает воспалительную каскадную реакцию с последующими эндотелиальной дисфункцией, протромботическим эффектом, развитием атеросклеротического процесса и ремоделированием сосудистой стенки, что в совокупности с вышеперечисленным ведет к появлению и прогрессированию ИБС и периферического атеросклероза [27]. В метаанализе Y.J. Cheng и соавт. (2017) [28], включавшем 39 исследований, анализировались результаты наблюдений 1,2 млн пациенток с раком молочной железы, которым назначалась ЛТ. В ходе наблюдения был отмечен рост относительного риска

ИБС на 30 % и сердечной смерти на 38 %. В. Seddon и соавт. (2002) [29] сообщают об увеличении относительного риска ИМ и внезапной сердечной смерти на 6,7 % в течение 11 лет после экспозиции радиации у выживших пациентов с лимфомой Ходжкина.

Среди женщин с левосторонним раком молочной железы, у которых применялась адъювантная радиация после мастэктомии, отмечалось увеличение частоты фатальной ИБС в 2,2 раза по сравнению с женщинами, получавшими терапию по поводу правосторонней о рака молочной железы. Существуют особенности локализации поражения коронарных артерий у пациентов, получавших ЛТ. Более вероятно поражение устьев правой коронарной артерии и ствола левой коронарной артерии, может наблюдаться диффузная гиперплазия коронарных артерий [30].

В случае аортокоронарного шунтирования (АКШ) левая внутренняя маммарная артерия (ЛВМА), которая предпочитается в качестве шунта, может повреждаться при медиастинальной радиации. КАГ, выполненная через 2,2 года после АКШ показала стенозирование более 70 % у 32 % шунтов ЛВМА и 27 % венозных или лучевых артериальных сосудов. Важным фактором ЛТ-индуцированного сосудистого поражения и ИБС является суммарная кумулятивная доза. Так, в исследовании K.A. Nottage и соавт. (2014) [31] было показано, что частота больших коронарных событий линейно увеличивалась на 7,4 % на 1 Грей ($p < 0,001$) в течение первых пяти лет вплоть до 30 лет после ЛТ. Другими факторами риска могут быть: время после ЛТ, молодой возраст в момент терапии, поверхностное расположение сосудов, сопутствующая химиотерапия. Помимо сосудистого повреждения, черепная, шейная и медиастинальная радиация ухудшает автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы, приводя к лабильности артериального давления, частоты сердечных сокращений, ортостатической гипотензии [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом появляется все больше инновационных методов противоопухолевой терапии, что способствует увеличению качества и продолжительности жизни онкологических пациентов. Однако противоопухолевая терапия ассоциирована с целым спектром сердечно-сосудистых осложнений, которые необходимо учитывать клиническому кардиоонкологу при назначении патогенетической и сопутствующей терапии. Среди таковых наиболее часто встречаются АГ, тромбозы и осложнения ИБС. Изучение механизмов, лежащих в основе этих осложнений, необходимо для создания способов их профилактики и лечения, чтобы улучшить качество и прогноз жизни пациента.

REFERENCES

1. Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International Journal of Cardiology Elsevier Ireland*. 2010;144:3–15.
2. Senderowicz A.M., Johnson J.R., Sridhara R. et al. Erlotinib/gemcitabine for first-line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology*. 2007;21:1696–1699.
3. Herrmann J., Yang E.H., Ilescu C.A. et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new – an evolving avenue. *Circulation*. 2016;133:1272–1289.
4. Dong J., Meng X., Li S. et al. Risk of Adverse Vascular Events in Patients with Malignant Glioma Treated with Bevacizumab Plus Irinotecan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery Elsevier Inc*. 2019;130:236–243.
5. Zambelli A., Della Porta M.G., Eleuteri E. et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. *Novel molecular tools for clinical issues*. 2011; 20:176–183.
6. Wittayanukorn S., Qian J., Johnson B.S., Hansen R.A. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: A study of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *J. of Oncol. Pharm. Practice*. 2017;23:93–102.
7. Kapelakis I., Toutouzou K., Drakopoulou M. et al. Bevacizumab increases the incidence of cardiovascular events in patients with metastatic breast or colorectal cancer. *Hellenic Journal of Cardiology Elsevier*. 2017;58:215–219.
8. Chen J., Du F., Hu B. et al. Severe cardiotoxicity in a patient with colorectal cancer treated with bevacizumab. *Anticancer Research*. 2017;37:4557–4561.
9. Schutz F.A.B., Je Y., Azzi G.R. et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Annals of Oncology*. 2011;22:1404–1412.
10. Alahmari A.K., Almalki Z.S., Alahmari A.K., Guo J.J. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Health and Drug Benefits*. 2016;9:221–231.
11. Yu I., Chen L., Ruan J.Y. et al. Risk and management of venous thromboembolisms in bevacizumab-treated metastatic colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24:1199–1208.
12. Tanaka H., Takahashi K., Yamaguchi K. et al. Hypertension and proteinuria as predictive factors of effects of bevacizumab on advanced breast cancer in Japan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41:644–648.
13. Morris K.A., Golding J.F., Blesing C. et al. Toxicity profile of bevacizumab in the UK Neurofibromatosis type 2 cohort. *Journal of Neuro-Oncology Springer US*. 2017;131:117–124.
14. Abdel-Rahman O., El Halawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. *Critical Reviews in Oncology/Hematology Elsevier Ireland Ltd*. 2016;102:89–100.
15. Rosa G.M., Gigli L., Tagliasacchi M.I. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46:264–284.
16. Zarbin M.A. Anti-VEGF agents and the risk of arterio-thrombotic events. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018;7:63–67.
17. Winnik S., Lohmann C., Siciliani G. et al. Systemic VEGF inhibition accelerates experimental atherosclerosis and disrupts endothelial homeostasis – Implications for cardiovascular safety. *International Journal of Cardiology Elsevier Ireland*. 2013;168:2453–2461.
18. Glynne-Jones R., Nilsson P.J., Aschele C. et al. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;111:330–339.
19. Woo J., Palmisiano N., Tester W., Leighton J.C. Controversies in antiepidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2013;119:1941–1950.
20. Miroddi M., Sterrantino C., Simmonds M. et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *International Journal of Cancer*. 2016;139:2370–2380.
21. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24:4448–4456.
22. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007;110:1493–1500.
23. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: A meta-analysis. *European Urology European Association of Urology*. 2015;68:386–396.
24. Bhatia N., Santos M., Jones L.W. et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer. *Circulation*. 2016;133:537–541.
25. Seruga B., Zadnik V., Kuhar C.G. et al. Association of aromatase inhibitors with coronary heart disease in women with early breast cancer. *Cancer Investigation*. 2014;32:99–104.
26. Burki T.K.. Risk of heart disease after radiotherapy. *The Lancet Oncology*. 2013;14:141.
27. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:2319–2328.
28. Cheng Y.J., Nie X.Y., Ji C.C. et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:29.
29. Seddon B., Cook A., Gothard L. et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;64:53–63.
30. De Zorzi C. Radiation-induced coronary artery disease and its treatment: A quick review of current evidence. *Cardiology Research and Practice Hindaw*. 2018;2018:1–5.

31. Nottage K.A., Ness K.K., Li C. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia – from the St. Jude lifetime cohort. *British Journal of Haematology*. 2014;165:364–374.

32. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-oncology: Vascular and metabolic perspectives: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:579–602.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

В.Г. Беспалов – врач-кардиолог, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15, Волгоград, Россия;

Д.А. Киракозов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

О.В. Илюхин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Статья поступила в редакцию 21.05.2022; одобрена после рецензирования 14.07.2022; принята к публикации 23.08.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

V.G. Bepalov – Cardiologist, Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia;

D.A. Kirakozov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

O.V. Ilyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

The article was submitted 21.05.2022; approved after reviewing 14.07.2022; accepted for publication 23.08.2022.